(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 471/04

(11) 공개번호 10-2004-0036723
(43) 공개일자 2004년04월30일

(21) 출원번호 10-2004-7002466
(22) 출원일자 2004년02월20일
번역문 제출일자 2004년02월20일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2002/001489
(87) 국제공개번호 WO 2003/018582
(86) 국제출원출원일자 2002년08월21일
(87) 국제공개일자 2003년03월06일

(30) 우선권주장 0102808-3 2001년08월22일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 아민,코스라트
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤디묄른달

다흘스트룀,미카엘
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤디묄른달

노르트베르크,페터
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤디묄른달

스타르케,인게마
스웨덴에스-43183묄른달아스트라제네카알앤디묄른달

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 치료 효과를 갖는 신규 이미다조피리딘 화합물

요약

본 발명은 외인성 또는 내인성으로 자극된 위산의 분비를 억제하고, 따라서 위장 염증성 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 화학식 I의 이미다조 피리딘 유도체에 관한 것이다.

색인어

이미다조피리딘, 소화성 궤양 질환, 위산 분비 억제 효과

명세서

기술분야

본 발명은 외인성 또는 내인성으로 자극된 위산의 분비를 억제하고, 따라서 위장 염증성 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있는 신규 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다. 다른 일면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물; 상기 신규 화합물의 제조 방법; 활성 성분으로서 1종 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하는 제약 조성물; 및 상기 제시한 의약적 사용을 위한 의약의 제조에 있어서 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

소화성 궤양 질환 치료에 유용한 치환 이미다조[1,2-a]피리딘이 당업계, 예를 들어 EP-B-0033094호 및 US 4,450,164호 (쉐링 코퍼레이션 (Schering Corporation)); EP-B-0204285호 및 US 4,725,601호 (후지사와 파마슈티칼 캄파니 (Fujisawa Pharmaceutical Co.)); W099/55706호 및 W099/55705호 (아스트라제네카 (AstraZeneca)) 및 제이. 제이. 카민스키 (J. J. Kaminski) 등의 문헌[Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051, 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989; 및 vol. 34, 533-541, 1991)]의 공개 문헌에 공지되어 있다.

위산 펌프 (H^+,K^+-ATPase)의 약리학 재고를 위해 사체스 (Sachs) 등의 문헌 [(1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305]을 참고하라.

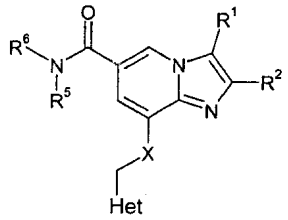
본 발명자들은 본 발명에 이르러 이로운 특성 및 효능을 나타내는 소화성 궤양 질환의 치료에 유용한, 추가로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘을 밝혀냈다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도 하기 화학식 I의 화합물이 위장의 H^+,K^+-ATPase의 억제제로서 특히 효과적이며, 이로 인해 위산 분비 억제제로서 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

따라서, 한 일면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식 중,

Het는 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하고, 오르토 위치에서 R^3 및 R^4 기로 치환된 4-, 5- 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로시클릭기이고;

R^1 은

(a) H,

(b) CH_3 또는

(c) CH_2OH이고;

R^2 는

(a) CH_3 또는

(b) CH_2CH_3 이고;

R^3 및 R^4 는

(a) H,

(b) C_1-C_6 알킬,

(c) 히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는

(d) 할로겐의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 및 R^6 은 화학식 I의 화합물의 분자량이 600 이하가 되도록 하는 C, H, N, O, S, Se, P 및 할로겐 원자를 포함하는, 독립적으로 선택된 치환체이고;

R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1개 이상의 추가 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하며;

X는

(a) NH 또는

(b) 0이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 'C_1-C_6 알킬'은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 상기 C_1-C_6 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸 및 직쇄- 및 분지쇄- 펜틸 및 헥실이 포함되나 이로써 제한되지 않는다.

용어 '할로겐'은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

용어 '1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 4-, 5- 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로시클릭기'는 치환된 또는 비치환된 아제티딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 디옥솔란, 옥사티올란, 옥사졸란, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 푸라잔, 트리아졸, 티아디아졸, 피란, 피라딘, 피페리딘, 디옥산, 모르폴린, 디티안, 옥사티안, 티오모르폴린, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 트리아진, 티아디아진, 디티아진기를 포함하나 이로써 제한되지 않고, 상기 확인된 기들의 모든 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 할 것이다. 예를 들어, 용어 '아제티디닐'은 2- 및 3-이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 용어 '피리딜' 및 '피페리디닐'은 예를 들어 2-, 3- 및 4-이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 할 것이다.

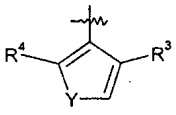
두 거울상이성질체의 순수 거울상이성질체, 라세미 혼합물 및 비동등 혼합물은 본 발명의 범주에 속한다. 여기서 모든 가능한 부분입체이성질체형 (두 거울상이성질체의 순수 거울상이성질체, 라세미 혼합물 및 비동등 혼합물)이 본 발명의 범주에 속하는 것으로 이해되어야 할 것이다. 또한 본 발명은 화학식 I의 화합물의 생물학적 기능을 갖는 화학식 I의 화합물의 유도체도 포함한다

제조 조건에 따라 화학식 I의 최종 생성물은, 중성 또는 염 형태로 얻어질 수 있다. 이들 최종 생성물의 유리 염기 및 염 모두가 본 발명의 범주에 속한다.

신규 화합물의 산 부가염은 공지된 방법 자체에 따라, 알칼리와 같은 염기성 시약의 사용으로 또는 이온 교환에 의해 유리 염기로 전환할 수 있다. 또한 수득된 유리 염기는 유기산 또는 무기산과의 염을 형성할 수 있다.

산 부가염의 제조에서, 제약적으로 허용가능한 염을 적합하게 형성하는 산을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 산의 예로 할로겐화수소산, 예컨대 염산, 황산, 인산, 질산, 지방족, 지방족고리, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 또는 술폰산, 예컨데 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 피루브산, p-히드록시벤조산, 엠본산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 할로겐벤젠술폰산, 톨루엔술폰산 또는 나프탈렌술폰산이 있다.

본 발명에 따른 바람직한 화합물은

Het가  이고;

R ^{l}이

(a) H,

(b) CH $_{3}$ 또는

(c) CH $_{2}$ 0H이고;

R ^{2} 가

(a) CH $_{3}$ 또는

(b) CH $_{2}$ CH $_{3}$ 이고;

R ^{3} 및 R ^{4} 가

(a) H,

(b) C $_{l}$ -C $_{6}$ 알킬,

(c) 히드록실화 C $_{1}$ -C $_{6}$ 알킬 또는

(d) 할로겐의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R ^{5} 및 R ^{6} 이 화학식 I의 화합물의 분자량이 600 이하가 되도록 하는 C, H, N, O, S, Se, P 및 할로겐 원자를 포함하는, 독립적으로 선택된 치환체이고;

R ^{5} 및 R ^{6} 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1개 이상의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하며;

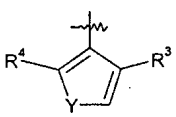
X가

(a) NH 또는

(b) 0이고;

Y가 S, SO, S0 $_{2}$, O, NH, C=N 및 N=C인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

본 발명에 따라 더 바람직한 화합물은

Het가  이고,

R ^{1} 이 CH $_{3}$ 또는 CH $_{2}$ OH이고;

R ^{2} 가 CH $_{3}$ 또는 CH $_{2}$ CH $_{3}$ 이고;

R ^{3} 및 R ^{4} 가 H, C $_{1}$ -C $_{6}$ 알킬, 히드록실화 C $_{1}$ -C $_{6}$ 알킬 및 할로겐의 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R ^{5} 및 R ^{6} 이 독립적으로

(a) H,

(b) C_1-C_6 알킬,

(c) 모노 또는 디히드록실화 C_1-C_6 알킬,

(d) C_1-C_6 알콕시-치환된 C_1-C_6 알킬,

(e) C_2-C_6 알케닐,

(f) C_2-C_6 알키닐,

(g) 할로겐화 C_1-C_6 알킬,

(h) C_3-C_8 시클로알킬,

(i) 시클로알킬-치환된 C_1-C_6 알킬,

(j) 아릴 (여기서, 아릴은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N- 또는 CN으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환되는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄),

(k) 아릴 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 아릴은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N- 또는 CN으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환되는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄)

(l) R^8-알킬 (여기서, R^8은 NH_2C=O-, C_1-C_6 알킬-NHC=O-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$NC=O-, C_1-C_6 알킬-OOC-, NH_2SO_2-, C_1-C_6 알킬-$S0_2$NH-, Ar$S0_2$NH-, 시아노, C_1-C_6 알킬-CO-NH-, C_1-C_6 알킬-OOCNH-, C_1-C_6 알킬-O-, C_1-C_6 알킬-SO-, C_1-C_6 알킬-S-, C_1-C_6 알킬-SO_2-, C_1-C_6 알킬-C=O-, NH_2-, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$N-, ArCONH-, ArNHS0_2-, $(Ar)_2$-N-SO_2-, C_1-C_6 알킬-NHSO_2-, ArS-, ArSO-, Ar$S0_2$-, ArC=O-, NH_2CONH-C_1-C_6 알킬-NHCONH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-NCONH-, ArNHCONH-, $(C_1$-$C_6)_2$-N-SO_2-, Ar-O-, Ar-NH-, Ar(C_1-C_6)N- 또는 $(C_1$-$C_6)_2$N$S0_2$-이고; 상기 Ar은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, CN, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH- 또는 $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N-으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환되는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄)이고;

R^5 및 R^6이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1개 이상의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하며;

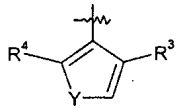
X가

(a) NH 또는

(b) 0이고;

Y가 S, SO, $S0_2$, O, NH, C=N 및 N=C인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

본 발명에 따른 특히 바람직한 화합물은

Het가  이고;

R^1이 CH_3 또는 CH_2OH이고;

R^2가 CH_3 또는 CH_2CH_3이고;

R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 독립적으로

(a) H,

(b) C_1-C_6 알킬,

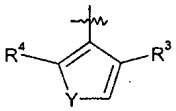
(c) 모노 또는 디히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는

(d) C_1-C_6 알콕시-치환된 C_1-C_6 알킬이며;

X가 NH이고;

Y가 S, O, NH, C=N 및 N=C인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

본 발명의 또 다른 실시양태는

Het가  이고;

R^1 이 H, CH_3 또는 CH_2OH이고;

R^2 가 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

R^3 이 C_1-C_6 알킬이고;

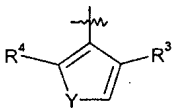
R^4 가 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 각각 수소, C_1-C_6 알킬, 모노 또는 디히드록실화 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬), 히드록실화 C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나, R^5 및 R^6 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모르폴린 또는 히드록실화 피롤리딘을 형성하며;

X가 NH이고;

Y가 S 또는 O인 하기 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 또 다른 실시양태는

Het가  이고;

R^1 이 CH_3 이고;

R^2 가 CH_3 이고;

R^3 이 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 가 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 수소, C_1-C_6 알킬, 모노 또는 디히드록실화 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬), 히드록실화 C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나, R^5 및 R^6 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모르폴린 또는 히드록실화 피롤리딘을 형성하며;

X가 NH이고;

Y가 S 또는 O인 하기 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 2,3-디메틸-8-[(2,4-디메틸-티오펜-3-일메틸)-아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

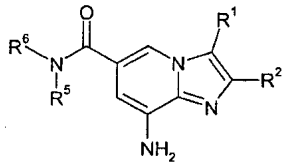
제조

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 하기 제조 방법을 제공한다.

방법 A

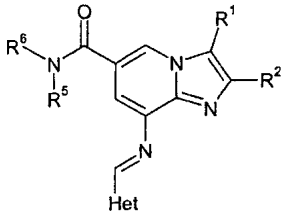
화학식 II의 화합물을 루이스 산, 예를 들어 염화아연의 존재하에서 화학식 III의 화합물과 반응시켜서 화학식 IV의 화합물을 생성하고, 그 후에 상기 화학식 IV의 화합물을 예를 들어, 나트륨 보로히드리드 또는 나트륨 시아노보로히드리드를 사용하여 환원시켜서 X가 NH인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 불활성 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중에서 표준조건하에 수행할 수 있다.

화학식 II



화학식 III

화학식 IV



상기 식 중,

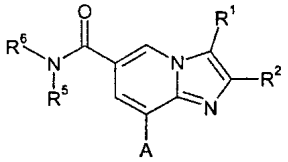
R^1, R^2, R^5, R^6 및 Het는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

방법 B

화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응은 불활성 용매, 예컨대 염기가 존재하거나 존재하지 않는 아세톤, 아세토니트릴, 디메톡시에탄, 메탄올, 에탄올 또는 디메틸포름아미드에서 수행하는 것이 편리하다. 상기 염기는, 예를 들어 알칼리 금속 히드록시드, 예컨대 수산화나트륨 및 수산화칼

륨, 알칼리 금속 카르보네이트, 예컨대 탄산칼륨 및 탄산나트륨 또는 유기아민, 예컨대 트리에틸아민이다.

화학식 V



화학식 VI

상기 식 중,

R^1, R^2, R^5, R^6 및 Het는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 NH_2 또는 OH이며, Z는 할라이드, 토실 또는 메실과 같은 이탈기이다.

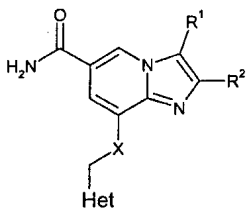
방법 C

화학식 I의 화합물의 제조 방법은

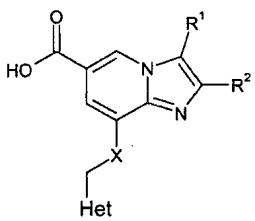
a) 화학식 VII의 화합물을 표준 조건하에서 화학식 VIII의 상응하는 카르복실산으로 가수분해하는 단계;

b) 화학식 VIII의 화합물을 커플링제 예를 들어, o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 존재하에서 화학식 IX의 아미노 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 상응하는 아미드 화합물을 제조하는 단계를 포함한다. 반응은 표준 조건하에서 불활성 용매 중에 수행될 수 있다.

화학식 VII



화학식 VIII



화학식 IX

상기 식 중,

R^1, R^2, R^5, R^6, Het 및 X는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

의약적 용도

다른 일면에서, 본 발명은 치료, 특히 위장 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 위산 분비 억제용 또는 위장 염증성 질환 치료용 의약 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

따라서 본 발명에 따른 화합물은 인간을 포함하는 포유동물의 위장 염증성 질환 및 위산 관련 질환, 예를 들어 위염, 위궤양, 십이지장 궤양, 역류성 식도염 및 졸링거-엘리슨 증후군의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 또한, 위장 비분비 효과가 바람직한 다른 위장 장애, 예를 들어 가스트리노마를 앓고 있는 환자 및 급성 상부 위장 출혈을 앓고 있는 환자의 치료에 사용될 수 있다. 또한 상기 화합물은 집중 치료 중에 있는 환자에서 및 위산 흡입 및 스트레스성 위궤양을 예방하기 위한 수술전 및 수술후에 사용될 수 있다.

활성 물질의 통상적인 일일 투여량은 넓은 범위에서 다양하고, 다양한 요소, 예컨대, 각 환자의 개별적인 요구사항, 투여 경로 및 질환에 따라 다를 수 있다. 일반적으로 경구 및 비경구 투여량은 일일 활성 물질 5 내지 1000 mg의 범위일 수 있다.

제약 제제

다른 일면에서, 본 발명은 활성 성분으로 1종 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물을 또한 다른 활성 성분, 예를 들어 아목시실린과 같은 항균제와 함께 제제로 사용될 수 있다.

임상적인 사용을 위해 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 비경구 또는 다른 투 여 방식의 제약 제제로 제제화된다. 제약 제제는 본 발명의 화합물과 함께 1종 이상의 제약상 허용가능한 성분을 포함한다. 담체는 고형물, 반 고형물 또는 액상 희석물, 또는 캡슐의 형태가 될 수 있다. 이러한 제약 제제는 본 발명의 추가 목적이다. 일반적으로 활성 화합물의 함량은 제제의 0.1 내지 95중량%이고, 비경구 사용을 위해서는 제제의 0.1 내지 20중량%가 바람직하며, 경구 투여를 위해서는 제제의 0.1 내지 50중량%가 바람직하다.

경구 투여용 투여 단위형의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 제제의 제조에서, 선택된 화합물은 고형물, 분말 성분, 예컨대 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오즈 유도체, 젤라틴 또는 다른 적합한 성분뿐만 아니라 붕해제 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 왁스와 혼합될 수 있다. 그 다음, 혼합물을 과립으로 제조하거나 정제로 압축한다.

연질 젤라틴 캡슐은 본 발명의 활성 화합물 또는 화합물들, 식물성 기름, 지방 또는 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 다른 비히클의 혼합물을 함유하는 캡슐로 제조될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 활성 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 또한 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오즈 유도체 또는 젤라틴과 같은 고형 분말 성분과 함께 활성 화합물을 함유할 수 있다.

직장 투여용 투여 단위는

(i) 중성 지방 염기와 혼합된 활성 물질을 함유하는 좌약 형태;

(ii) 식물성 오일, 파라핀 오일 또는 젤라틴 직장 캡슐에 적합한 다른 비히클과 혼합된 활성 물질을 함유하는 젤라틴 직장 캡슐 형태;

(iii) 기성 극소 관장제 형태; 또는

(iv) 투여 직전에 적합한 용매 중에 재조합되는 건식 극소 관장제 형태로 제조될 수 있다.

경구 투여용 액상 제제는 시럽 또는 현탁액 형태, 예를 들어 활성 성분 0.1중량% 내지 20중량% 및 당 또는 당 알코올, 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성된 잔류물을 포함하는 용액 또는 현탁액 형태로 제조될 수 있다. 이러한 액상 제제는 바람직한 경우 착색제, 향미제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로오즈 또는 다른 증점제를 포함할 수 있다. 또한 경구 투여용 액상 제제는 사용 전에 적합한 용매와 재조합되는 건식 분말 형태로 제조할 수 있다.

비경구용 투여를 위한 용액은 제약상 허용가능한 용매 중에서 본 발명의 화합물의 용액을 바람직하게는 0.1중량% 내지 10중량%의 농도로 제조할 수 있다. 또한 이러한 용액은 안정화 성분 및(또는) 완충 성분을 포함할 수 있고, 앰플 또는 물약병 형태의 단위 투여량으로 투여될 수도 있다. 비경구 투여용 용액은 또한 사용 바로 직전에 적합한 용매와 재조합되는 건식 제제로서 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 다른 활성 성분, 예컨대 인간 위점막의 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*)에 의한 감염을 포함하는 증상을 치료하거나 예방하기 위한 다른 활성 성분과 함께 제제로 사용될 수 있다. 이러한 다른 활 성 성분은 항균제, 특히;

· 아목시실린, 암피실린, 세팔로틴, 세파클러 또는 세픽심과 같은 β-락탐 항균제;

· 에리트로마이신 또는 클라리트로마이신과 같은 마크롤리드;

· 테트라시클린 또는 독시시클린과 같은 테트라시클린;

· 젠타마이신, 카나마이신 또는 아미카신과 같은 아미노글리코시드;

· 노르플록사신, 시프로플록사신 또는 에녹사신과 같은 퀴놀론;

· 메트로니다졸, 니트로푸란토인 또는 클로람페니콜과 같은 그밖의 항균제; 또는

· 비스무트 서브시트레이트, 비스무트 서브살리실레이트, 비스무트 서브카르보네이트, 비스무트 서브니트레이트 또는 비스무트 서브갈레이트와 같은 비스무트 염을 함유하는 제제일 수 있다.

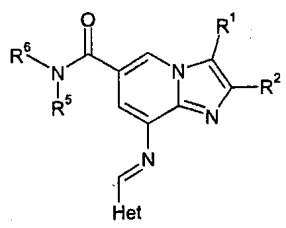
본 발명에 따른 화합물은 또한 다른 활성 성분, 예를 들어 의약에 의해 유도된 위궤양을 포함하는 증세를 치료하거나 예방하기 위한 다른 활성 성분과 함께 제제로 사용될 수 있다. 이러한 다른 활성 물질로는 NSAID, NO-NSAID, COX-2 억제제 또는 비스포스포네이트가 될 수 있다.

중간체

본 발명의 또 다른 일면은 본 발명에 따른 화합물의 합성에 있어서 유용한 신규 중간체 화합물이다.

따라서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물을 포함한다.

<화학식 IV>



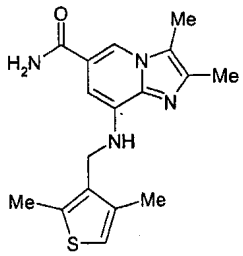
상기 식 중, R^1, R^2, R^5, R^6 및 Het는 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

실시예

1. 본 발명의 화합물의 제조

실시예1.1

8-{[(2,4-디메틸티엔-3-일)메틸]아미노}-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 합성



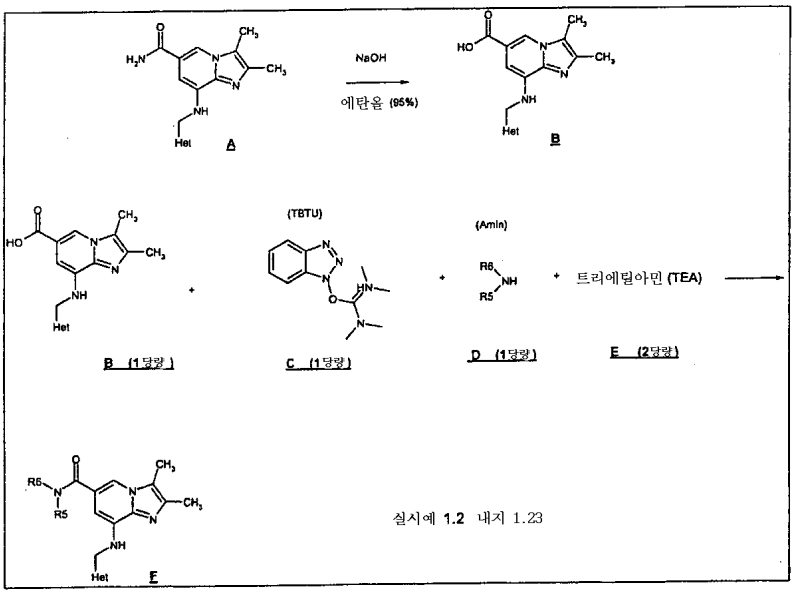
8-아미노-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 메실레이트 (0.36 g, 1 mmol), 2,4-디메틸티오펜-3-카르브알데히드 (0.17 g, 1.2 mmol), 염화아연 (0.15 g, 1.1 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드리드 (0.14 g, 2.1 mmol)를 메탄올 (20 ml)에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 20시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 트리에틸아민 (0.5 ml)를 첨가하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드:메탄올 (10:1)을 용리액으로 사용하는 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 6 mg (2%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.3 (d, 2H), 5.4 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H)

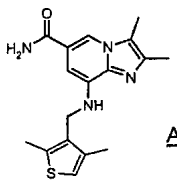
실시예 1.2 내지 1.23

실시예 1.2 내지 1.23은 반응식 1에 도시된 과정에 따라 제조될 수 있다. 하기 반응식 참고.

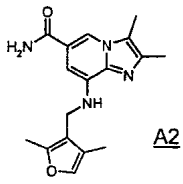
반응식 1



반응에서 출발 화합물 A로서 하기 화합물을 사용하였다.


A1

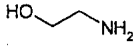
또는

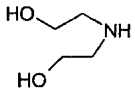

A2

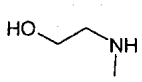
반응 화합물 D로서 하기 화합물들을 사용하였다.

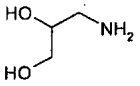

D1

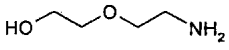

D2

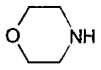

D3

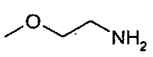

D4

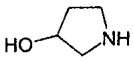

D5


D6


D7


D8


D9


D10


D11

따라서, 하기 화합물 F를 제조하였다.

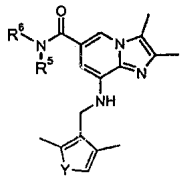
	A1	A2
D1	실시예 1.2	실시예 1.3
D2	실시예 1.4	실시예 1.5
D3	실시예 1.6	실시예 1.7
D4	실시예 1.8	실시예 1.9
D5	실시예 1.10	실시예 1.11
D6	실시예 1.12	실시예 1.13
D7	실시예 1.14	실시예 1.15
D8	실시예 1.16	실시예 1.17
D9	실시예 1.18	실시예 1.19
D10	실시예 1.20	실시예 1.21
D11	실시예 1.22	실시예 1.23

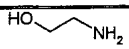
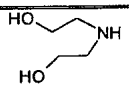
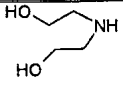
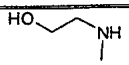
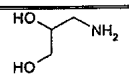
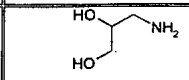
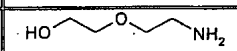
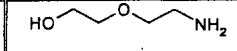
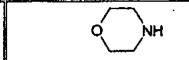
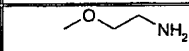
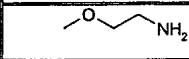
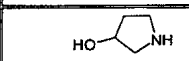
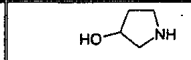
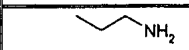
일반 과정 : A (1 당량) 및 수산화나트륨 (5 당량)을 에탄올 (95%)중에 용해시키고 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고 물을 잔류물에 첨가하였다. 아세트산을 첨가하여 pH를 조절하고 침전된 고형물을 여과하여 단리하고, 물로 세척하고 건조하여, 목적하는 표제 화합물 B를 얻었다.

B (1 당량), C (l 당량), D (1 당량) 및 E (2 당량)를 디메틸포름아미드에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 및 용리액으로 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물 F를 얻었다.

[표 1]

실시예 1.2 내지 1.23에 따른 화합물



실시예 번호	R^6 NH R^5	Y
1.2		S
1.3		O
1.4		S
1.5		O
1.6		S
1.7		O
1.8		S
1.9		O
1.10		S
1.11		O
1.12		S
1.13		O
1.14		S
1.15		O
1.16		S
1.17		O
1.18		S
1.19		O
1.20		S
1.21		O
1.22		S
1.23		O

생물학적 시험

1. 시험관내 실험

단리된 토끼 위장샘에서의 산 분비 억제

단리된 토끼 위장샘에서 시험관내 산 분비 억제 효과는 베르크린트 (Berglindh) 등의 문헌[(1976) Acta Physiol. Scand. 97, 401-414]에서 기술된 바와 같이 측정하였다.

H^+,K^+-ATPase 활성의 측정

막 비히클 (2.5 내지 5 μg)을 2 mM $MgCl_2$, 10 mM KCl 및 2 mM ATP를 함유하는 pH 7.4의 18 mM 피페스/트리스 완충액 중에서 +37 ℃로 15분 동안 인큐베이션하였다. ATPase 활성은 레벨 (LeBel) 등의 문헌[(1978) Anal. Biochem. 85, 86-89]에서 기술된 것과 같이 ATP로부터 방출되는 무기 포스페이트로 측정하였다.

2. 생체내 실험

암컷 래트에서 산분비 억제 효과

스프라구-덜리 (Sprague-Dawly) 종의 암컷 래트를 사용하였다. 위장 분비물의 수집 및 시험 물질의 투여를 위해 이들 래트의 위(루멘) 및 십이지장 상부에 각각 캐눌레이션 관을 장치하였다. 시술 후 시험을 착수하기까지 14일 동안의

회복기간을 두었다.

분비 시험 전, 20시간 동안 동물들에게 물을 제외한 먹이를 제한하였다. 위장 캐눌라를 통해 수돗물 (+37 ℃)로 위를 반복하여 세척하고, 포도당 링거 6 ml를 피하 주사하였다. 2.5 내지 4시간(1.2 ml/h 피하 주사) 동안 펜타가스트린 및 카르바콜 (각각 20 및 110 nmol/kg · h)을 주입하여 산 분비를 자극하고, 이 시간 동안 30분 간격으로 위 분비액을 수집하였다. 시험 물질 또는 비히클을 자극 시작 60분 후 (정맥 및 십이지장내 투여, 1 ml/kg) 또는 자극 시작 2시간 전 (경구 투여, 5 ml/kg, 위장 캐눌라 폐쇄)에 주었다. 투여와 자극 사이의 시간 간격은 활성 지속 시간을 연구하기 위해 증가될 수 있다. 위액 쥬스 샘플을 0.1 M의 NaOH를 사용하여 pH 7.0로 적정하고, 산 생성물을 적정된 결과물 부피 및 농도로 계산하였다.

또 다른 계산은 4 내지 6마리 래트의 집단 평균 반응에 기초하였다. 자극하는 동안 투여한 경우에 있어서, 시험 물질 또는 비히클을 투여한 후 자극 기간 동안의 산 배출량을, 투여 30분 전의 산 배출량을 1.0로 설정하여 부분 반응으로 표현하였다. 억제율은 시험 물질 및 비히클로 유도되어진 부분 반응으로부터 계산하였다. 자극 전에 투여한 경우에 있어서, 억제율은 시험 물질 및 비히클 후에 기록된 산 생성물로부터 직접 계산하였다.

래트에서의 생체이용률

스프라구-덜리 종의 성숙한 래트를 사용하였다. 실험이 있기 하루 내지는 사흘전에 모든 래트를 마취하에 좌측 목동맥에 캐눌레이션하여 준비하였다. 정맥 주사 실험을 위해 사용된 래트들 또한 목정맥에 캐눌레이션하였다 (포포빅(Popovic)의 문헌[(1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728] 참고). 캐눌라를 목덜미에서 몸밖으로 내었다.

투여한 후 최대 5.5 시간의 간격으로 혈액 샘플 (0.1 내지 0.4 g)을 목동맥으로부터 반복 채취하였다. 샘플을 시험 화합물의 분석 때까지 냉동하였다.

생체이용률을 래트 또는 개로부터 각각 (i) 십이지장내 (i.d.) 또는 경구 (p.o.) 투여 및 (ii) 정맥내 (i.v.) 투여에 따르는 혈중(혈장)농도곡선하 면적 (AUC) 사이의 지수를 계산하여 평가하였다.

시간대 혈중농도곡선하 면적 (AUC)는 지수/선형 사다리꼴 법칙 (log/linear trapezoidal rule)에 의해 결정되었으며, 마지막으로 측정한 혈중 농도를 말기에서 소실 속도 상수로 나누어 무한대까지 외삽하였다. 십이지장내 투여 또는 경구 투여에 따르는 전신 생체이용률 (F%)은 하기 식에 의해 계산된다.

F (%) = (AUC (경구 또는 십이지장내)/AUC (정맥내)) x 100.

의식이 있는 개에서의 위산 분비 억제 및 생체이용률

라브래도 리트리버 (Labrador retriever) 또는 해리어 (Harrier) 개의 암수를 모두 사용하였다. 시험 화합물 또는 비히클을 투여하기 위한 십이지장 관 및 위 분비물의 수집을 위한 캐눌레이션된 위장 관 또는 하이덴하인-파우치를 개에게 설치하였다.

분비 시험 전 동물들을 18시간 동안 단식시키고 물만 자유롭게 허용하였다. 히스타민 디히드로클로라이드 (12 ml/h)를 각 최대 분비 반응의 약 80%를 일으키는 투여량으로 최대 6.5 시간 동안 주사하여 위산 분비를 자극하고, 30분 간격으로 연속하여 위 쥬스를 수집하였다. 히스타민을 주사한지 1 또는 1.5시간 후에 시험 물질 또는 비히클을 0.5 ml/체중kg 부피로 경구, 십이지장내 또는 정맥 주사로 투여하였다. 경구 투여의 경우, 시험 화합물이 하이덴하인-파우치 개의 산분비 주요 위에 투여된다는 것이 지적되어야 한다.

위 쥬스 샘플의 산도는 pH 7.0으로 적정하여 측정하고 산 배출량을 계산하였 다. 시험 물질 또는 비히클의 투여 후 수집 기간 내 산 배출량을, 투여전 분획에서의 산 배출량을 1.0으로 설정하고, 부분 반응으로 표현하였다. 억제율을 시험 물질 및 비히클에 의해 유도되는 부분 반응으로부터 계산하였다.

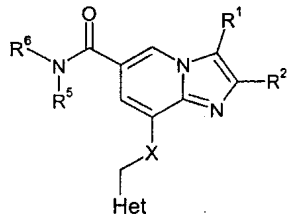
혈장내 시험 화합물의 농도를 분석하기 위해, 혈액 샘플을 투여 후 최대 4시간까지의 간격에서 채취하였다. 혈장을 수집 후 30분 안에 분리하고 냉동시켜 이후에 분석하였다. 경구 또는 십이지장내 투여 후의 전신 생체이용률(F%)을 상기 래트 모델에서 기술된 것과 같이 계산하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

<화학식 I>



상기 식 중,

Het는 1개 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하고, 오르토 위치에서 R^3 및 R^4 기로 치환된 4-, 5- 또는 6-원 방향족 또는 지방족 헤테로시클릭기이고;

R^1 은 H, CH_3 또는 CH_2OH이고;

R^2 는 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

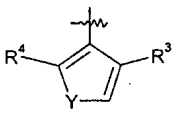
R^3 및 R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는 할로겐의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 및 R^6 은 화학식 I의 화합물의 분자량이 600 이하가 되도록 하는 C, H, N, O, S, Se, P 및 할로겐 원자를 포함하는 독립적으로 선택된 치환체이고;

X는 NH 또는 O이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

Het가  이고;

R^1 이 H, CH_3 또는 CH_2OH이고;

R^2 가 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는 할로겐이고;

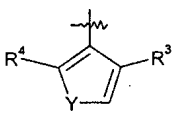
R^5 및 R^6 이 화학식 I의 화합물의 분자량이 600 이하가 되도록 하는 C, H, N, O, S, Se, P 및 할로겐 원자를 포함하는, 독립적으로 선택된 치환체이고;

X가 NH 또는 O이고;

Y가 S, SO, SO_2, O, NH, C=N 또는 N=C인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

Het가  이고;

R^1 이 CH_3 또는 CH_2OH이고;

R^2 가 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

R^3 및 R^4 가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는 할로겐이고;

R^5 및 R^6 이 독립적으로

(a) H,

(b) C_1-C_6 알킬,

(c) 히드록실화 C_1-C_6 알킬,

(d) C_1-C_6 알콕시-치환된 C_1-C_6 알킬,

(e) C_2-C_6 알케닐,

(f) C_2-C_6 알키닐,

(g) 할로겐화 C_1-C_6 알킬,

(h) C_3-C_8 시클로알킬,

(i) 시클로알킬-치환된 C_1-C_6 알킬,

(j) 아릴 (여기서, 아릴은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N- 또는 CN으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환되는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄),

(k) 아릴 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 아릴은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N- 또는 CN으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환되는 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄),

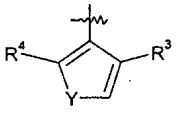
(l) R^8-알킬 (여기서, R^8 은 NH_2C=O-, C_1-C_6 알킬-NHC=O-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$NC=O-, C_1-C_6 알킬-OOC-, NH_2SO_2-, C_1-C_6 알킬-SO_2NH-, $ArSO_2NH$-, 시아노, C_1-C_6 알킬-CO-NH-, C_1-C_6 알킬-OOCNH-, C_1-C_6 알킬-O-, C_1-C_6 알킬-SO-, C_1-C_6 알킬-S-, C_1-C_6 알킬-SO_2-, C_1-C_6 알킬-C=O-, NH_2-, C_1-C_6 알킬-NH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$N-, ArCONH-, $ArNHSO_2$-, $(Ar)_2$-N-SO_2-, C_1-C_6 알킬-$NHSO_2$-, ArS-, ArSO-, $ArSO_2$-, ArC=O-, NH_2CONH-C_1-C_6 알킬-NHCONH-, $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-NCONH-, ArNHCONH-, $(C_1$-$C_6)_2$-N-SO_2-, Ar-O-, Ar-NH-, Ar(C_1-C_6)N- 또는 $(C_1$-$C_6)_2NSO_2$-이고; Ar은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, CF_3, OH, CN, 니트로, 아미노, C_1-C_6 알킬-NH- 또는 $(C_1$-C_6 알킬$)_2$-N-으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의 치환된 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐을 나타냄)이고;

X가 NH 또는 0이고;

Y가 S, SO, SO_2, O, NH, C=N 또는 N=C인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서,

Het가  이고;

R^1 이 CH_3 또는 CH_20H이고;

R^2 가 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

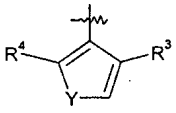
R^3 및 R^4 가 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시-치환된 C_1-C_6 알킬이고;

X가 NH이고;

Y가 S, O, NH, C=N 또는 N=C인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5.
제1항에 있어서,

Het가  이고;

R^1 이 H, CH_3 또는 CH_20H이고;

R^2 가 CH_3 또는 CH_2CH_3 이고;

R^3 이 C_1-C_6 알킬이고;

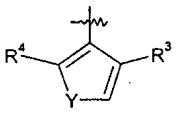
R^4 가 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 각각 수소, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬), 히드록실화 C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나, R^5 및 R^6 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모르폴린 또는 히드록실화 피롤리딘을 형성하고;

X가 NH이고;

Y가 S 또는 O인 화합물.

청구항 6.
제1항에 있어서,

Het가  이고;

R^1 이 CH_3 이고;

R^2 가 CH_3 이고;

R^3 이 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 가 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 및 R^6 이 각각 수소, C_1-C_6 알킬, 히드록실화 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬), 히드록실화 C_1-C_6 알콕시-(C_1-C_6 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 모르폴린 또는 히드록실화 피롤리딘을 형성하며;

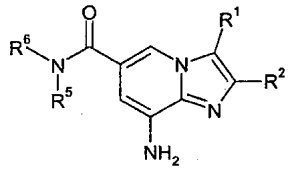
X가 NH이고;

Y가 S 또는 O인 화합물.

청구항 7.
제1항에 있어서, 8-{[(2,4-디메틸티엔-3-일)메틸]아미노}-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드인 화합물 또는 그의 염.

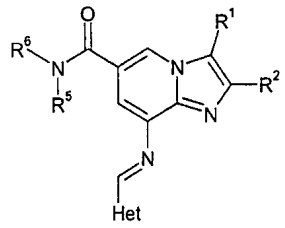
청구항 8.
화학식 II의 화합물을 루이스 산, 예를 들어 염화아연의 존재하에서 화학식 III의 화합물과 반응시켜서 화학식 IV의 화합물을 생성하고, 그 후에 상기 화합물을 표준 조건하에서 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 불활성 용매 중에서 나 트륨 보르히드리드 또는 나트륨시아노 보르히드리드를 사용하여 환원시켜서, X가 NH인 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>

<화학식 IV>

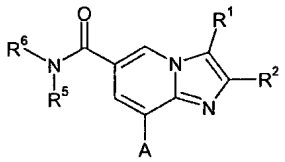


상기 식 중,

R ^{1}, R ^{2}, R ^{5}, R ^{6} 및 Het는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 9.
화학식 V의 화합물을 불활성 용매, 예컨대, 알칼리 금속 히드록시드 또는 유기 아민과 같은 염기가 존재하거나 존재하지 않는 아세톤, 아세토니트릴, 디메톡시 에탄, 메탄올, 에탄올 또는 디메틸포름아미드 중에서 화학식 VI의 화합물과 반응시켜서 제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

<화학식 V>



<화학식 VI>

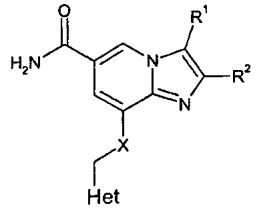
상기 식 중,

R ^{1}, R ^{2}, R ^{5}, R ^{6} 및 Het는 제1항에서 정의한 바와 같고, A는 NH $_{2}$ 또는 OH이며, Z는 할라이드, 토실 또는 메실과 같은 이탈기이다.

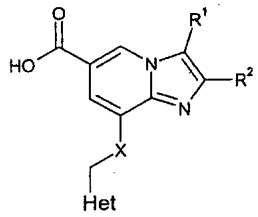
청구항 10.
(a) 화학식 VII의 화합물을 표준 조건하에서 가수분해하여 화학식 VIII의 상응하는 카르복실산을 생성하는 단계;

(b) 화학식 VIII의 화합물을 표준 조건하에 불활성 용매 중에서 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU)와 같은 커플링제의 존재하에 화학식 IX의 아미노 화합물과 반응시켜서 화학식 I의 상응하는 아미드 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따 른 화합물의 제조 방법.

<화학식 VII>



<화학식 VIII>



<화학식 IX>

상기 식 중,

R ^{1}, R ^{2}, R ^{5}, R ^{6}, Het 및 X는 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

청구항 11.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 산 펌프 억제 약물로서 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 12.
활성 성분으로서 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 제제.

청구항 13.
위산 분비 억제용 의약 제조에 있어서 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 14.
위장 염증성 질환 치료용 의약 제조에 있어서 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 15.
화합물이 1종 이상의 항균제와 함께 투여되기에 적합한 것인, 인간 위점막의 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*)에 의한 감염을 포함하는 증상의 치료 또는 예방용 의약 제조에 있어서 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

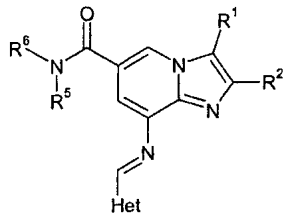
청구항 16.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 위산 분비 억제를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 위산 분비 억제 방법.

청구항 17.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 위장 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 위장 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 18.
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 인간 위점막의 헬리코박터 파일로리에 의한 감염을 포함하는 증상의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하며, 염의 경우에는 1종 이상의 항균제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 증상의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19.
하기 화학식 IV의 화합물.

<화학식 IV>



상기 식 중,

R^1, R^2, R^5, R^6 및 Het는 제1항에서 정의한 바와 같다.